



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30776/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo texto da informação do medicamento – Extratos das recomendações do PRAC relativamente aos sinais

Adotado na reunião do PRAC de 9-12 de janeiro de 2023

A redação da informação do medicamento contida no presente documento é extraída do documento intitulado «Recomendações do PRAC relativamente aos sinais» que inclui o texto integral das recomendações do PRAC relativamente aos sinais para atualização da informação do medicamento, bem como algumas orientações gerais sobre o tratamento dos sinais. Está disponível [aqui](#) (apenas na versão inglesa).

O texto novo a aditar à informação do medicamento está sublinhado. O atual texto que se pretende suprimir está ~~rasurado~~.

1. Inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) (estatinas): atorvastatina; fluvastatina; lovastatina; pitavastatina; pravastatina; rosuvastatina; sinvastatina e outras associações de dose fixa relevantes; pravastatina, fenofibrato; sinvastatina, fenofibrato – Miastenia gravis (EPITT n.º 19822)

Isto aplica-se tanto a medicamentos de associação de um único componente como a medicamentos de dose fixa das substâncias em causa.

Resumo das Características do Medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Em alguns casos, foi notificado que as estatinas induzem ou agravam miastenia grave ou miastenia ocular pré-existente (ver secção 4.8). [Nome do medicamento] deve ser descontinuado em caso de agravamento dos sintomas. Foram notificadas recidivas quando foi (re)administrada a mesma estatina ou uma estatina diferente.

¹ Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



4.8. Efeitos indesejáveis

Doenças do sistema nervoso

Frequência desconhecida: Miastenia grave

Afeções oculares

Frequência desconhecida: Miastenia ocular

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar [nome do medicamento]

Se tem ou teve miastenia (uma doença que causa fraqueza muscular generalizada, incluindo, em alguns casos, os músculos utilizados durante a respiração) ou miastenia ocular (uma doença que causa fraqueza muscular ocular), uma vez que as estatinas podem, por vezes, agravar a doença ou levar à ocorrência de miastenia (ver secção 4).

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Reações adversas com frequência desconhecida:

Miastenia grave (uma doença que causa fraqueza muscular generalizada, incluindo, em alguns casos, os músculos utilizados durante a respiração).

Miastenia ocular (uma doença que causa fraqueza muscular ocular).

Fale com o seu médico se sentir fraqueza nos braços ou pernas que piore após períodos de atividade, visão dupla ou pálpebras descaídas, dificuldade em engolir ou falta de ar.

2. Dabrafenib; trametinib – Linfocitose hemofagocítica (EPITT n.º 19824)

Tafinlar (dabrafenib) - Resumo das Características do Medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Linfocitose hemofagocítica

Na experiência pós-comercialização, foi observada linfocitose hemofagocítica (LHH) em doentes tratados com dabrafenib em associação com trametinib. Devem ser tomadas precauções quando dabrafenib é administrado em associação com trametinib. Se LHH for confirmada, a administração de dabrafenib e trametinib deve ser descontinuada e o tratamento para a LHH deve ser iniciado.

4.8. Efeitos indesejáveis

Lista em tabela das reações adversas

As reações adversas associadas ao dabrafenib obtidas a partir de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se na lista abaixo para dabrafenib em monoterapia (Tabela 3) e dabrafenib em associação com trametinib (Tabela 4).

As reações adversas medicamentosas estão listadas abaixo [...]

Tabela 3 - Reações adversas notificadas na população de segurança integrada de com dabrafenib em monoterapia nos estudos BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 e BRF112680 (n=578)

Tabela 4 - Reações adversas notificadas na população de segurança integrada de com dabrafenib em associação com trametinib nos estudos MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 e BRF115532 (n=1076)

Classe de sistemas de órgãos	Frequência (todos os graus)	Reações adversas
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Frequentes	Carcinoma espinocelular cutâneo ^{ab} Papiloma ^{bc}
	Pouco frequentes	Novo melanoma primário ^{cd}
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade ^{de}
	Raros	Linfocitose hemofagocítica
Vasculopatias	Muito frequentes	Hemorragia ^{ef}
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal ^{fg}
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Eritema ^{gh}
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Espasmos musculares ^{hi}

^aO perfil de segurança do MEK116513 é, em geral, semelhante ao do MEK115306 com as seguintes exceções: 1) As reações adversas seguintes têm uma categoria de frequência superior em comparação com MEK115306: espasmos musculares (muito frequentes); insuficiência renal e linfedema (frequentes); insuficiência renal aguda (pouco frequentes); 2) As reações adversas seguintes ocorreram no MEK116513 mas não no MEK115306: insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, doença intersticial pulmonar (pouco frequentes). 3) A reação adversa seguinte ocorreu no MEK116513 e BRF115532 mas não no MEK115306 e BRF113928: rabdomiólise (pouco frequentes)

^{ab} Carcinoma espinocelular cutâneo (CEC): CEC, CEC da pele, CEC *in situ* (Doença de Bowen) e queratoacantoma

^{bc} Papiloma, papiloma da pele

^{cd} Melanoma maligno, melanoma maligno metastático e alastramento superficial do melanoma de Estádio III

^{de} Inclui hipersensibilidade aos medicamentos

^{ef} Hemorragias de várias origens, incluindo hemorragia intracraniana e hemorragia fatal

^{fg} Dor abdominal superior e inferior

^{gh} Eritema, eritema generalizado

^{hi} Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

Tafinlar (dabrafenib) - Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar Tafinlar

Situações que necessita de observar

Doenças do sistema imunitário

Tafinlar em associação com trametinib pode, em casos raros, causar uma doença (linfocitose hemofagocítica ou LHH) na qual o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infecção, denominadas histiócitos e linfócitos. Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção cutânea, aumento dos nódulos linfáticos, problemas respiratórios, nódos negros, anomalias nos rins e problemas de coração. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver simultaneamente vários sintomas, tais como febre, gânglios linfáticos inchados, nódos negros ou erupção cutânea.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Efeitos indesejáveis possíveis graves

Doenças do sistema imunitário

Se desenvolver vários sintomas simultaneamente, tais como febre, gânglios linfáticos inchados, nódos negros ou erupção cutânea, fale imediatamente com o seu médico. Pode ser um sinal de um problema (denominado linfocitose hemofagocítica) em que o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infecção chamadas histiócitos e linfócitos, podendo causar vários sintomas, ver secção 2 (frequência rara).

Mekinist (trametinib) - Resumo das Características do Medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Linfocitose hemofagocítica

Na experiência pós-comercialização, foi observada linfocitose hemofagocítica (LHH) em doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib. Devem ser tomadas precauções quando trametinib é administrado em associação com dabrafenib. Se LHH for confirmada, a administração de trametinib e dabrafenib deve ser descontinuada e o tratamento para a LHH deve ser iniciado.

4.8. Efeitos indesejáveis

Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas associadas ao trametinib obtidas a partir de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se na lista abaixo para trametinib em monoterapia (Tabela 4) e trametinib em associação com dabrafenib (Tabela 5).

Tabela 4 - Reações adversas notificadas na população de segurança integrada de com trametinib em monoterapia (n=329)

Tabela 5 - Reações adversas notificadas na população de segurança integrada de ~~com~~ trametinib em associação com dabrafenib nos estudos MEK115306, MEK116513^a, BRF113928, e BRF115532 (n=1.076)

Classe de sistemas de órgãos	Frequência (todos os graus)	Reações adversas
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Frequentes	Carcinoma espinocelular cutâneo ^{ab} Papiloma ^{bc}
	Pouco frequentes	Novo melanoma primário ^{cd}
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade ^{de}
	Raros	<u>Linfocitose hemofagocítica</u>

Vasculopatias	Muito frequentes	Hemorragia ^{ef}
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal ^{fg}
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Eritema ^{gh}
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Espasmos musculares ^{hi}

^aO perfil de segurança do MEK116513 é, em geral, semelhante ao do MEK115306 com as seguintes exceções: 1) As reações adversas seguintes têm uma categoria de frequência superior em comparação com MEK115306: espasmos musculares (muito frequentes); insuficiência renal e linfedema (frequentes); insuficiência renal aguda (pouco frequentes); 2) As reações adversas seguintes ocorreram no MEK116513 mas não no MEK115306: insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, doença intersticial pulmonar (pouco frequentes). 3) A reação adversa seguinte ocorreu no MEK116513 e BRF115532 mas não no MEK115306 e BRF113928: rabdomiólise (pouco frequentes)

^{ab} Carcinoma espinocelular cutâneo (CEC): CEC, CEC da pele, CEC *in situ* (Doença de Bowen) e queratoacantoma

^{bc} Papiloma, papiloma da pele

^{cd} Melanoma maligno, melanoma maligno metastático e alastramento superficial do melanoma de Estádio III

^{de} Inclui hipersensibilidade aos medicamentos

^{ef} Hemorragias de várias origens, incluindo hemorragia intracraniana e hemorragia fatal

^{fg} Dor abdominal superior e inferior

^{gh} Eritema, eritema generalizado

^{hi} Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

Mekinist (trametinib) - Folheto Informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar Mekinist

Situações que necessita de observar

Doenças do sistema imunitário

Mekinist em associação com dabrafenib pode, em casos raros, causar uma doença (linfocitose hemofagocítica ou LHH) na qual o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infeção, denominadas histiócitos e linfócitos. Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção cutânea, aumento dos nódulos linfáticos, problemas respiratórios, nódos negros, anomalias nos rins e problemas de coração. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver simultaneamente vários sintomas, tais como febre, gânglios linfáticos inchados, nódos negros ou erupção cutânea.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Efeitos indesejáveis possíveis graves

Doenças do sistema imunitário

Se desenvolver vários sintomas simultaneamente, tais como febre, gânglios linfáticos inchados, nódos negros ou erupção cutânea, informe imediatamente o seu médico. Pode ser um sinal de um problema (denominado linfocitose hemofagocítica) em que o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infeção chamadas histiócitos e linfócitos, podendo causar vários sintomas, ver secção 2 (frequência rara).

3. Regorafenib – Microangiopatia trombótica (EPITT n.º 19832)

Resumo das Características do Medicamento

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Microangiopatia trombótica (MAT)

A microangiopatia trombótica (MAT), incluindo a púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), foi associada ao uso de regorafenib (ver secção 4.8). O diagnóstico de MAT deve ser considerado em doentes que apresentem anemia hemolítica, trombocitopenia, fadiga, manifestação neurológica flutuante, compromisso renal e febre. A terapêutica com regorafenib deve ser descontinuada nos doentes que desenvolvam MAT, sendo necessário tratamento imediato. A reversão dos efeitos da MAT foi observada após a descontinuação do tratamento.

4.8. Efeitos indesejáveis

Doenças do sangue e do sistema linfático

Microangiopatia trombótica (frequência rara)

Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar Stivarga

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Stivarga.

Tome especial cuidado com Stivarga

- Se tem ou teve lesões nos vasos sanguíneos mais pequenos (microangiopatia trombótica [MAT]). Informe o seu médico se desenvolver febre, fadiga, cansaço, nódoas negras, hemorragia, inchaço, confusão mental, perda de visão e convulsões.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 utilizadores):

- coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos mais pequenos (microangiopatia trombótica)